

Vergleich hoher und niedriger Dosierungen in der
antipsychotischen Therapie mit Neuroleptika
Eine Literaturübersicht

Wendelin Trs

1980

Aus der Psychiatrischen Klinik der
Universität München
Direktor: Prof. Dr. H. Hippus

Vergleich hoher und niedriger
Dosierungen in der antipsycho-
tischen Therapie mit Neuroleptika.
Eine Literaturübersicht.

In a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wendelin Trs
aus
Riedlhütte

München 1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25. März 1980



Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Definition der Neuroleptika	1
1.2. Wirkung und Wirkungsmechanismus	2
1.3. Zeitverlauf und Dosierung	4
1.4. Problemstellung und Zielsetzung	6
2. Material und Methoden	8
2.1. Auswahl der Literatur	8
2.2. Verwendete Neuroleptika	9
2.3. Definition für hohe und niedrige bzw. Standarddosierung	9
2.4. Auswertung der Studien	11
2.4.1. Methode und Auswertung der wichtigsten Rating Scales	11
2.4.2. Getrennte Darstellung nach Patientenmerkmalen jeweils in Abhängigkeit von der Dosis	13
2.4.3. Getrennte Darstellung nach Präparaten	14
2.4.4. Auftreten von unerwünschten Wir- kungen in Abhängigkeit von der Dosis	14
2.4.5. Dosisabhängige EEG-Veränderungen	15
3. Ergebnisse	16
3.1. Zusammenstellung von Arbeiten, die sehr hohe Dosen bei chronisch psychotischen Patienten verwen- deten	16
3.2. Arbeiten, die sehr hohe Dosen bei akuten Schizophrenen und akuten Erregungszuständen psychotischer Patienten ver- wendeten	24

3.3.	Vergleich zwischen hoher und niedriger Dosierung bei psychotischen Patienten	32
3.4.	Vergleich zwischen hohen und herkömmlichen Fluphenazindosen	34
3.5.	Vergleich zwischen hohen und herkömmlichen Haloperidoldosen	36
3.6.	Vergleich zwischen hohen und niedrigen Dosen bei Depot-Präparaten	44
3.7.	Quantitative EEG-Veränderungen nach hoher bzw. niedriger Dosis	46
3.8.	Zusammenstellung von Doppelblindstudien, die hohe mit niedrigen Neuroleptika-Dosen vergleichen	47
3.8.1.	bei chronischen Patienten	47
3.8.2.	bei akuten bzw. dekompensierten Patienten	47
3.9.	Zusammenstellung der kontrollierten Studien, in denen unerwünschte Wirkungen in Abhängigkeit von der Dosis dargestellt sind	48
4.	Diskussion	49
4.1.	Methode	49
4.2.	Ergebnisse	49
4.3.	Zusammenfassende Beurteilung	53
4.4.	Schlußfolgerung	54
5.	Zusammenfassung	56
	Summary	59
	Literaturverzeichnis	61

1. Einleitung
- 1.1. Definition der Neuroleptika

Neuroleptika sind Psychopharmaka, die die Affektivität, Psychodynamik und Grundbe-
findlichkeit psychotischer Patienten ver-
ändern, ohne gleichzeitig das Bewußtsein
herabzusetzen. Sie wirken krankheitsun-
spezifisch u.a. auf Zielsymptome wie
psychomotorische Erregtheit, affektive
Spannung, psychotische Trugwahrnehmungen,
psychotisches Wahndenken, katatone Ver-
haltensstörungen und schizophrene Ich-
Störungen. Eingeteilt werden sie in tri-
cyclische Neuroleptika (Phenothiazine und
Thioxanthene), Butyrophenonderivate und
Rauwolfia - Alkaloide, von denen letztere
aber in der Pharmakotherapie von Psychosen
kaum mehr Verwendung finden. Die genannten
Gruppen unterscheiden sich in erster Linie
strukturchemisch voneinander und weniger in
ihrer Wirkungsqualität (BENKERT, HIPPIUS, 7).
Eingang in die Klinik vor gut 25 Jahren
fanden zunächst die Phenothiazine, als
LABORIT 1951 Chlorpromazin als geeignetes
Anaesthetikum entdeckte (43). Als Anthel-
mintika, Antiseptika und Antihistaminika
waren sie schon einige Jahrzehnte länger be-
kannt. In den folgenden Jahren erkannte man,
daß mit diesem Präparat auch manische und
schizophrene Psychosen günstig zu beein-
flussen waren (DELAY, 20), eine Eigenschaft,
die den, Ende der 50er Jahre, entdeckten
Butyrophenonderivaten mit dem Hauptvertreter

Haloperidol, ebenfalls zugeschrieben wurde. Der Begriff " Neuroleptika " , der 1955 von DELAY für Chlorpromazin und wirkungsähnliche Pharmaka, einschließlich ihrer extrapyramidalmotorischen Wirkung, geprägt wurde, führte immer wieder zu Mißverständnissen, da im englischen Sprachgebrauch auch heute noch der Begriff " major Tranquilizer " für diese Pharmaka angewendet wird. Die definitorischen Schwierigkeiten wurden noch größer, nachdem mit Clozapin ein Psychopharmakon entdeckt wurde, dessen therapeutische Wirkung zwar den herkömmlichen Neuroleptika gleichzusetzen ist, das aber nicht die bislang bekannten klinischen Wirkungen auf das EPS hat, sodaß der Begriff von DELAY revidiert werden mußte. BENKERT und HIPPIUS (7) schlagen nun vor, daß jedes Pharmakon, das das oben schon erwähnte Wirkungsprofil aufweist, unabhängig davon, ob es das EPS beeinflusst oder nicht, als Neuroleptikum bezeichnet werden soll.

1.2. Wirkung und Wirkungsmechanismus

Die Hauptwirkungen der Neuroleptika lassen sich als eine Trias psychischer, motorischer und vegetativer Effekte zusammenfassen. Psychisch bewirken sie bei Gesunden Müdigkeit, Antriebs- und Interessenverarmung, bei psychotischen, speziell schizophrenen Patienten, entfalten Neuroleptika eine gezielte Beeinflussung der psychotischen Erregung und der sogenannten produktiven psychotischen

Symptome (Wahn, Sinnestäuschungen und schizophrene Denkstörungen), ohne daß es zu einer wesentlichen Beeinträchtigung des Bewußtseins kommt. Unter den motorischen Effekten sind die therapeutisch unerwünschten Wirkungen bei der Neuroleptika-Medikation zu nennen, von denen die extrapyramidal-motorischen Symptome die wichtigsten sind. Man unterscheidet dabei Frühdyskinesien, neuroleptisch bedingtes Parkinson-Syndrom, Akathisie und Spätdyskinesien. Unter den vegetativen Symptomen stehen eine geringe Blutdrucksenkung und eine orthostatische Dysregulation im Vordergrund; daneben treten noch vermehrter Speichelfluß, leichter Abfall oder Anstieg der Körpertemperatur und leichte anticholinerge Effekte wie Mydriasis, Tachykardie, Mundtrockenheit und feinschlägiger Fingertremor auf (BENKERT, 7; SCHULTE - TÖLLE, 67 ; HAASE,30).

Unterscheidbar sind die Neuroleptika-Gruppen noch nach verschiedenen Wirkungseigenschaften. So gibt es Pharmaka, die eher initial dämpfend, schlafanstoßend wirken und daher bei ausgeprägter psychomotorischer Erregung und Suizidalität indiziert sind, und welche, die durch ihre antipsychotische Wirkung charakterisiert sind und weniger dämpfend wirken; diese Präparate sind vor allem bei paranoid-halluzinatorischen Syndromen, Antriebs- und Affektstörungen indiziert.

Der Wirkungsmechanismus ist noch nicht hinreichend geklärt. Biochemisch konnte bisher festgestellt werden, daß Neuroleptika eine Dopamin-Rezeptor-Blockade bewirken und dadurch die Wirksamkeit des Dopamins als Überträgersubstanz vermindern, wodurch freilich eher die extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen als der antipsychotische Effekt erklärt werden kann (BENKERT, HIPPIUS,7; SCHULTE-TÖLLE,67).

1.3. Zeitverlauf und Dosierung

Im Therapieverlauf unter Neuroleptika-Medikation lassen sich verschiedene Wirkungsphasen beschreiben (DEGKWITZ,19), wobei die erste Phase etwa eine Woche dauert und durch Sedierung, Schläfrigkeit und Antriebsverarmung gekennzeichnet ist. In der zweiten Phase, die ebenfalls eine Woche dauert, treten dann neben Antriebssteigerung die unerwünschten Wirkungen wie Unruhe, Ängstlichkeit und Verkürzung der Schlafzeit auf. Es folgt ein allmählicher Übergang in die letzte Phase, die sich in Antriebsverminderung und Gleichgültigkeit ohne Sedierung und Ermüdung äußert. Meist tritt die antipsychotische Wirkung schon im Verlauf der ersten zwei Wochen ein, doch ist dies von einigen Merkmalen der Patienten abhängig, wie akuter oder chronischer Krankheitsbeginn, Alter, Hospitalisierungsdauer und Therapieresistenz. Mittlerweile ist man zu der Überzeugung gekommen, daß eine Neuroleptika-

Therapie nicht zu früh abgesetzt, sondern bei einer mittleren Dosierung mindestens 3 - 6 Monate fortgesetzt werden soll. Das Absetzen der Medikation soll dann langsam ausschleichend in einem Zeitraum von 2 - 3 Wochen erfolgen (BENKERT, HIPPIUS 7).

Obwohl man die Wirksamkeit der Neuroleptika bei Psychosen, speziell Schizophrenien, seit Jahren weltweit anerkennt, herrschen über allgemeine Dosierungsrichtlinien noch beträchtliche Verwirrung und widersprüchliche Meinungen vor.

Denn schon relativ rasch nach Einführung antipsychotisch wirksamer Substanzen ist von einigen Autoren in Einzelfall- und offenen Studien an vergleichbaren Patienten-Kollektiven die Möglichkeit und Wirksamkeit der Behandlung mit vergleichsweise sehr viel höheren Dosen bzw. niedrigeren, als zu diesem Zeitpunkt als antipsychotisch wirksam beschrieben, untersucht worden. Einige Wissenschaftler kamen zu dem Ergebnis, daß hohe Dosen wirksamer sind, andere sprechen niedrigen Dosen die gleiche Wirksamkeit zu und bevorzugen sie wegen des "selteneren Auftretens" von Nebenwirkungen (AYD, 4 ; MENDEL-SOHN, 49 ; ROSATI, 64, SCHIELE, 66).

Es ist schwierig, aus der zur Verfügung stehenden Literatur eine sozusagen operationale Definition für niedrige, mittlere und hohe Dosen herzustellen. Einigermmaßen eingrenzbar ist der Bereich der empfohlenen Dosis nur bei wenigen antipsychotischen Medikamenten, die häufig verwendet werden; so liegt z. B. die

empfohlene Erhaltungsdosis von Chlorpromazin zwischen 150 und 500 mg/die, die von Fluphenazin bei 3-10 mg tägl. und die des Haloperidols bei 2-6 mg tägl. (BENKERT, HIPPIUS, 7 ; Rote Liste 1975). Hierbei muß aber berücksichtigt werden, daß je nach Akuität der Fälle, von dieser Definition stark abweichende Dosen verwendet werden.

1.4. Problemstellung und Zielsetzung

Wie schon erwähnt, entstanden aus der praktischen Handhabung der Neuroleptika-Therapie verschiedene Probleme, von denen wohl eines der wichtigsten jenes der richtigen Dosierung sein dürfte. Es gibt unter den Psychopharmakologen noch immer keine einheitliche Meinung darüber, ob nun sehr viel höhere oder gar niedrigere Dosen als die bisher üblichen bzw. von den Herstellerfirmen empfohlenen in Bezug auf antipsychotische Wirkung und Risiko der unerwünschten Wirkungen eine optimale Therapie der Psychosen ermöglichen.

Aufschluß hierüber könnten nur kontrollierte Studien ergeben, die hohe und niedrige Dosen bei gleichen Patientengruppen mit Hilfe möglichst gleicher Auswertungsmethoden miteinander vergleichen. Leider stellt sich bei der Durchsicht der bisher vorhandenen Literatur heraus, daß es nicht allzuviel solcher Unter-

suchungen gibt, sodaß man sich damit zufrieden geben muß, die vielen offen Studien verschiedener Autoren, die die Problematik der Neuroleptikadosierung aufgriffen, gegeneinander abzuwägen und zu vergleichen. Aufgabe dieser Arbeit soll sein, eine Antwort auf folgende Fragen zu finden oder sich zumindest einen Überblick der zahlreichen Untersuchungsergebnisse zu verschaffen, mit dem Ziel, die bestmögliche Dosierung näher zu ermitteln:

1. Ist eine hohe Dosis - um als hohe Dosis definiert werden zu können, muß sie etwa 10 mal größer sein als die bisher übliche - effektiver als eine niedrige ?
2. Ist das Risiko unerwünschter Wirkungen bei niedrigen Dosen geringer als bei hohen ?
3. Gibt es Unterschiede in der Beeinflussung typischer psychotischer Symptome durch hohe bzw. niedrige Dosierung ?
4. Kann eine Umstellung der Dosis den Zeitverlauf der Therapie günstig beeinflussen ?

- 2. Material und Methoden
- 2.1. Auswahl der Literatur

Um geeignete Literatur für dieses Thema zu finden, wurden alle verfügbaren Bände der bekanntesten Fachzeitschriften für Psychiatrie und Psychopharmakotherapie, in erster Linie die der englischen und deutschen Sprache, ab dem Jahre 1951 - der Entdeckung des Chlorpromazins - nach Titeln durchgesehen, die Angaben über Dosierungsprobleme zu beinhalten versprochen. Es wurden mehr als 120 Arbeiten über herkömmliche Dosierung und Vergleiche zwischen hohen und niedrigen Dosen durchgesehen.

Die ergiebigsten Studien für diese Arbeit wären wohl solche, die ein bestimmtes Präparat in hoher und niedriger Dosis bei Patienten mit derselben Diagnose anwenden und deren Krankheitszustand mit standardisierten Untersuchungsmethoden vor und nach der Behandlung gemessen wird. Doch leider finden sich in der vorliegenden Literatur vor allem Arbeiten, die zwar verschiedene Präparate in mehreren Dosierungen vergleichen, aber viele unterschiedliche Dokumentationsbelege in einer Studie anwenden, sodaß es schwierig ist, einen Weg zu finden, um aus den zahlreichen Studien ein einheitliches Ergebnis zu erarbeiten.

Da hier besonders der Vergleich der Wirksamkeit und das Auftreten unerwünschter Wirkungen in Abhängigkeit von der Dosishöhe interessiert,

mußten auch solche Untersuchungen zusammengefaßt werden, deren Bewertungsmethoden nicht übereinstimmen. Deshalb wurden vor allem Arbeiten berücksichtigt, die allgemeine Angaben über Besserung oder Verschlechterung bei einer bestimmten Dosis, im Sinne des Gesamteindrucks, enthalten.

2.2. Verwendete Neuroleptika

In vorliegender Arbeit wurden nur solche Studien berücksichtigt, die die Wirksamkeit bzw. das Auftreten unerwünschter Wirkungen in Abhängigkeit von der Dosis bei tricyclischen Neuroleptika und Butyrophenonderivaten an psychotischen, vor allem schizophrenen Patienten untersuchten, ebenso wurden Arbeiten über Depotpräparate zusammengefaßt. Die hierbei am häufigsten verwendeten Präparate waren Chlorpromazin, Haldol, Fluphenazin, Trifluopromazin und Butaperazin. In den meisten Studien wurden Untersuchungsgruppen verglichen, die a) mit einer hohen, b) mit einer niedrigen bzw. Standarddosis und c) mit Placebo behandelt wurden.

2.3. Definition für hohe und niedrige bzw. Standarddosis.

Seitdem SCHIELE 1959 (66) in einer Untersuchung sehr viel höhere Dosen, als bis zu

diesem Zeitpunkt empfohlen, applizierte, stellt sich bei der Durchsicht der nachfolgenden Literatur heraus, daß es bis heute noch keine einheitlichen präzisen Richtlinien für eine Definition der Standarddosis gibt. Deshalb sah man sich im Rahmen dieser Arbeit gezwungen, einige Definitionen festzulegen. Wie schon erwähnt, beträgt die Standarddosis für die am häufigsten verwendeten Präparate wie Chlorpromazin 150 - 400 mg, Haldol 2-6 mg und für Fluphenazin 3-10 mg, jeweils pro die (BENKERT - HIPPIUS 7, Rote Liste 1976). Als hohe Dosis definierten wir : Chlorpromazin 1000 mg tgl., Haldol 30 - 200 mg und Fluphenazin 800 - 1200 mg tgl.. Im Extremfall sind aber bisher auch schon weit höhere Dosen, besonders bei Haldol gegeben worden (1000 mg/die, CRANE, 1967, 15). Um aber auch die Arbeiten, die andere Präparate als oben erwähnte, verwendeten, in ihrer Wirksamkeit gleichermaßen beurteilen zu können, mußte man sich bestimmter Äquivalenzdosen bedienen, die in erster Linie von HAASE (30) und DAVIS (1974, 17) in Relation zu Chlorpromazin erarbeitet wurden. Auf diese einzelnen Dosen wird dann im Verlauf der Ergebnisdarstellung näher eingegangen.

2.4. Auswertung der Studien

Die psychopathologischen Veränderungen wurden von den einzelnen Autoren nach verschiedenen " Rating Scales " bewertet, von denen vor allem CGI, BPRS, IMPS und NOSIE (s.u.) zur Anwendung kamen. Leider wurden in vielen Untersuchungen mehrere solcher Ratings nebeneinander verwendet, sodaß es sich als sehr schwierig erwies, ein einheitliches repräsentatives Ergebnis herauszulesen. Das Befinden der Patienten wurde vor und einige Wochen bis Monate nach Therapiebeginn mit verschiedenen Dosen mittels der erwähnten Ratings gemessen.

2.4.1. Methode und Auswertung der wichtigsten Rating Scales

- a) CGI (Clinical Global Impression) oder Global Rating wird die einfache Methode genannt, mit den Begriffen " Verschlechterung " , " leichte Besserung " bis " deutliche Besserung" das Behandlungsergebnis zu messen. Obwohl zwar die Gesamtzahl der Patienten der Untersuchungsgruppe immer angegeben wurde, erwies sich die Erstellung einer graphischen Darstellung der Ergebnisse als sehr schwierig, da die Zahl der gebesserten oder verschlechterten Patienten nicht bei allen Autoren genannt wurde.

Wir mußten uns daher bei einigen Untersuchungen darauf beschränken, das Behandlungsergebnis nicht nach bestimmten Fakten und Daten, sondern mit allgemeinen Bewertungen wiederzugeben.

- b) Durch den BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale, 53) werden 20 einzelne Symptome beurteilt, deren Intensität durch Zahlen von 1 bis 7 repräsentiert wird. Dabei bedeutet 1 bis 2, daß ein bestimmtes Symptom nicht, 3 bis 5 wenig und 6 bis 7 stark vorhanden ist. Die Summe ergibt den Gesamt-BPRS, ein Maß für die Ausprägung der Gesamt-Psychopathologie.

- c) IMPS (Inpatient Multidimensional Psychiatric Scale, 45) ist eine multidimensionale psychiatrische Skala für Klinikpatienten, die lediglich das Verhalten, das während der Exploration beobachtet oder vom Patienten berichtet wird, beurteilt. Beobachtungen auf der Station oder klinische Vermerke sollen nicht zur Beurteilung herangezogen werden. Zur Beschreibung des Zustandes gibt es drei verschiedene Stufen-Skalen und zwar eine 9-Stufen-, eine 5-Stufen- und eine 2-Stufen-Skala. Den einzelnen Stufen werden folgende Qualitäten zugeordnet :

9-Stufen-Skala : 8 = extrem stark
ausgeprägt

bis 0. = gar nicht

5-Stufen-Skala : 4 = sehr häufig ...

bis 0 = gar nicht

2-Stufen-Skala : 1 = ja

0 = nein

- d) Unter NOSIE (Nurses' Observation Scale for Inpatient Evaluation, 34) versteht man eine Beobachtungsskala des Pflegepersonals zur Beurteilung stationärer Patienten. Insgesamt werden 30 auftretende Verhaltensregeln nach einer 5-Stufen-Skala gemessen, und zwar von 0 = nie bis 4 = immer.

2.4.2. Getrennte Darstellung nach Patienten-
merkmalen jeweils in Abhängigkeit von der
Dosis

Da in fast allen durchgesehenen Studien angegeben ist, ob es sich bei den Untersuchungsgruppen um Schizophrenien von akutem Beginn oder chronischer Dauer handelt, wurden diese Ergebnisse getrennt tabellisiert und diskutiert. Ebenso wird das mittlere Alter einer Untersuchungsgruppe fast immer genannt, doch da nur zwei Autoren einen altersabhängigen unterschiedlichen Behandlungserfolg beschrieben haben, sahen wir keinen Anlaß, das Durchschnittsalter aller Arbeiten fest-

zulegen und die Gruppen entsprechend zuzuordnen. Eine unterschiedliche Wirksamkeit beobachteten eben erwähnte Autoren auch in Abhängigkeit von der Hospitalisierungsdauer, deren Grenzwert sie auf 10 Jahre festlegten.

2.4.3. Getrennte Darstellung nach Präparaten

Untersuchungsgruppen, die mit Phentiazinen, Butyrophenonderivaten oder Depot-Neuroleptika behandelt wurden, sind getrennt zusammengefaßt, wobei wiederum in kontrollierten Studien unterschiedliche Dosishöhen gegenübergestellt wurden.

2.4.4. Auftreten von unerwünschten Wirkungen in Abhängigkeit von der Dosis.

Der einschlägigen Literatur ist zu entnehmen, daß die wichtigsten therapeutisch unerwünschten Wirkungen bei der Neuroleptika-Medikation extrapyramidalmotorische Symptome sind. Bei diesen unterscheidet man Früh dyskinesien, Parkinson-Syndrome, Akathisie und Spätdyskinesien. Letztere stellen eine besondere Komplikation der neuroleptischen Therapie dar. Neben diesen extrapyramidalmotorischen Wirkungen sind vor allem die vegetativen Symptome von klinischer

Bedeutung. Vorliegende Arbeit soll unter anderem auch Aufschluß darüber geben, ob das Auftreten dieser unerwünschten Wirkungen nun von der Höhe der Dosis abhängt oder nicht. Zu diesem Zweck wurden die in verschiedenen Studien erwähnten Nebenwirkungen zusammengefaßt und in Relation zur Dosis gesetzt.

2.4.5. Dosisabhängige EEG-Veränderungen

Obwohl nur zwei Arbeiten gefunden wurden, die den Einfluß verschieden hoher Dosen auf das EEG untersuchten, erschien es von Interesse, diese eigens zu berücksichtigen, um durch eventuelle Veränderungen klinisch aufgetretene unterschiedliche Verhaltensweisen zu erklären.

3. Ergebnisse

34.

Tab.I Zusammenstellung von Arbeiten, die sehr hohe Dosen bei chronisch psychotischen Patienten verwendeten.

Studie	Untersuchungs- art u. Dauer	Patienten	Präparat u. Dosis	Untersu- chungs- instrumente	Wirkung	unerwünschte Wirkungen
MENDEL- SOHN, SCHIELE et al. (49)	kontrolliert, 5 Phasen, ins- gesamt 12 Mo- nate	38 chroni- sche thera- pierefrak- täre Schi- zophrene	a) CPZ bis 3000 mg tgl.	MMPI, WRS, MBS	a) 15 Pat. klini- sch ge- bessert, 2 kaum ver- ändert. b) 2 gebessert 4 verschlech- tert, 13 un- verändert	ausnahmslos in der CPZ- Gruppe, u. zwar EPS bei 12 Pat.
OLLEN- DORFF (52)	offen, 5 Wochen	56 chroni- sche Schi- zophrene	CPZ bis 2100 mg/ tgl.	klinisch psychiat. Untersuchung I= erholt II= gut geb. III= leicht IV= minimal V= unverän- dert	I= - II= 6 Pat. III= 21 Pat. IV= 22 Pat. V = 5 Pat.	bei etwa 50 % der Pat. Müdigkeit und EPS
APPLE- TON (3)	offen	25 Schizo- phrene a) umtrie- big, leb- haft (n=19) b) zurückge- zogen, re- serviert (n= 16)	CPZ 1500- 4000mg/die	arzt. Bewer- tung, versch. spez. Verhal- tensregeln.	a) 8 gebessert 11 Mißerfolge b) 4 gebessert 2 unverändert	EPS bei 18 Pat., anticholinergi- sche Symptome bei 1 Pat.

AYD et al (5)	offen, bis 6 Monate blind; 10 Wochen	25 psychiatri. stat.pat., ohne nähere Angabe der Diagnose	CPZ bis 2500 mg tgl	psychiatr. u.neurolog. Untersuchung ohne best. ratings	keine größere Wirksamkeit als bei normalen Dosen von 200- 300 mg tgl.	keine ernststen toxischen Schäden
BISHOP et al (8)	Doppel- blind; 10 Wochen	42 chron. Schizophrenie	a)BPZ 25-200mg b)TFP 5-40mg c)Plac- ebo	BRS,PRP, MSBS,TTB, global ratings	die Frage, ob BPZ in dieser hohen Dosis wirksam ist, konnte in dieser Arbeit nicht ge- klärt werden.	Da aber EPS in dieser Do- sierung signi- fikant anstiegen, schlägt der Autor vor, nicht über eine Dosis von 200 mg hinaus- zugehen

-
- CPZ = Chlorpromazin
 EPS = extrapyramidale Symptome ;
 geb = gebessert
 MMPI = Minnesota Multiphasic Personality
 Inventory Profiles (73)
 WRS = Wittenborn Rating Scales (76)
 MBS = Manifest Behaviour Scale (49)
 BPZ = Butaperazin
 TFP = Trifluoperazin
 BRS = Beckomberg Rating Scale (47)
 PRP = Psychotic Reaction Profile (44)
 MSBS = Minimal Social Behaviour Scale (26)
 TTB = Tulane Test Battery (9)

Aus der geringen Anzahl von Arbeiten, die in Tab.I dargestellt sind, ist kaum Aufschluß über Wirksamkeit oder Wirkungslosigkeit einer hochdosierten Neuroleptikatherapie bei chronisch psychotischen Patienten zu ersehen. Allein MENDELSON und SCHIELE (49) kamen zu einer eindeutigen Besserung - knapp 80 % - durch hochdosiertes Chlorpromazin ; doch ist diese Arbeit eher im Vergleich zu einer Placebo- "Therapie" zu sehen, sodaß die Möglichkeit besteht, daß diese Ergebnisse auch mit normalen Dosen (200- 400 mg/die) hätten erzielt werden können. Die Dosis wurde in dieser Studie für jeden Patienten individuell gemäß seiner physiologischen Toleranz und psychologischen Notwendigkeit angepaßt. MENDELSON meint aber, daß Chlorpromazin allein für die Behandlung chronischer Schizophrener nicht genügt. Vielmehr erleichtert es die Anwendung anderer Behandlungsmöglichkeiten, wie z. B. der Psychotherapie. Ein nicht so günstiges Ergebnis in der Behandlung chronischer Psychotiker mit Hilfe hochdosierter Neuroleptika erzielte OLLENDORFF in seiner Studie (52), in der er insgesamt 143 Patienten untersuchte, die er in drei Gruppen einteilte :

- A = Patienten mit einem ersten akuten schizophrenen Schub.
- B = chronische Patienten mit akuten schizophrenen Schüben nach vorübergehender Besserung.
- C = chronische, hospitalisierte Patienten (länger als zwei Jahre stationär)

In Tab.I wurde nur die Gruppe C berücksichtigt. A und B faßten wir als akute Schizophrenien zusammen, worüber später noch gesondert berichtet wird. Die meisten Patienten hatten vor dieser intensiven Chlorpromazintherapie (bis 2100 mg/die) schon mehrere Behandlungsarten wie Elektroschocks, Insulinkoma und herkömmliche Phenothiazindosen hinter sich, die aber allesamt mehr oder weniger erfolglos blieben. Der Autor konnte aufgrund seiner Untersuchung bestätigen, daß bei schwerkranken Psychotikern viel höhere Dosen notwendig seien, um gute Heilerfolge zu erzielen. APPLETON (3) differenzierte in seiner Arbeit schizophrene Patienten noch nach bestimmten Charaktereigenschaften und konnte zeigen, daß 2/3 aller Patienten, die als übertrieben lebhaft und zerstörerisch eingestuft wurden, mit Hilfe hoher Dosen Chlorpromazin erfolgreich therapiert werden konnten. Von den als aggressiv bezeichneten Patienten konnte hingegen bei keinem einzigen eine Besserung erzielt werden. AYD (5) kommt gar zu dem Schluß, daß die Anwendung hoher Dosen, in der Hoffnung, die therapeutische Wirksamkeit zu

steigern, nutzlos ist. Hohe Dosen sollten seiner Meinung nach nur bei stationären Patienten verwendet werden, die unter strenger ärztlicher und psychiatrischer Bewachung stehen.

In der Studie von BISHOP (8) , der in erster Linie die Wirksamkeit des hochdosierten Butaperazins (normale Erhaltungsdosis nach BENKERT, HIPPIUS (7) : 10 mg tgl.) mit jener von Trifluoperazin vergleicht, das er in einer Dosis von 5-40 mg tgl., was in etwa der herkömmlichen Standarddosis entspricht, applizierte, wird nur in geringem Maße auf das Problem der Dosierung eingegangen. Eine entscheidende Erhöhung der Wirksamkeit blieb auch in dieser Studie zweifelhaft, wohingegen das Auftreten extrapyramidalen Symptome aufgrund dieser hohen Dosis signifikant zunahm. Doch sind diese unerwünschten Wirkungen nach Meinung des Autors unter bestimmten Kautelen gut zu beherrschen. Über die Zunahme von Nebenwirkungen, insbesondere extrapyramidalen Symptomen, aufgrund hoher Neuroleptikadosen, herrscht bei nahezu allen, in Tab. I berücksichtigten Autoren, Einigkeit.

Demgegenüber stehen aber zweifelsohne einige Fallbeispiele verschiedener Autoren, die sowohl bezüglich der Wirksamkeit, als auch der Toleranz hoher Neuroleptikadosen bezeichnend sind. So berichtet JACOBY (38) 1958 von

einer paranoid-schizophrenen Patientin, die bei Chlorpromazindosen von 500 mg/die keine Veränderung ihres Befindens zeigte. Erst, nachdem innerhalb eines Jahres die Dosis auf 6400 mg tgl. gesteigert wurde, zeigte sie eine wesentliche Besserung. Sie war freundlich, kooperativ und erfreute sich an sozialen Aktivitäten, verneinte Wahnvorstellungen und Halluzinationen und suchte das Gespräch mit dem Arzt. Blutbild und Labordaten waren im Normbereich, obwohl sich früher bei einer Dosis von 500 mg zweimal eine Agranulocytose einstellte. Es traten keinerlei Nebenwirkungen auf. Nachdem nach etwa einem Monat die Dosis auf 500 mg tgl. reduziert wurde, zeigte die Patientin wieder aggressives Verhalten, das nach einer sofortigen Erhöhung auf 6400 mg/ die wieder verschwand. In einer späteren Arbeit (39) schreibt er, daß die Dosis auf 300 mg reduziert werden konnte, ohne eine Verschlechterung ihres Zustandes in Kauf nehmen zu müssen. In jener Arbeit schildert er den Fall einer katatonen Schizophrenen. Diese Patientin schien vielerlei Behandlungsarten gegenüber therapierefraktär und, nachdem auch eine Dosis von 3200 mg Chlorpromazin täglich und 32 Schockbehandlungen innerhalb 8 Tagen keine Verhaltensbesserung hervorriefen, wurde eine Therapie mit Trifluopromazin begonnen, einem Phenothiazin, das die dreifache neuro-

leptische Potenz von Chlorpromazin hat (DAVIS 17, HAASE 30). Schon bei einer Dosis von 1000 mg zeigte sich die Patientin zum erstenmal seit vielen Jahren kontaktfreudig, ihre Gedanken waren kohärent und sie verneinte Halluzinationen. Die Dosis wurde immer weiter erhöht, bis 4000 mg/die - das entspricht einer Chlorpromazindosis von etwa 12000 mg - erreicht wurden. Zu keiner Zeit traten irgendwelche unerwünschten Wirkungen auf.

Die höchste angewendete Neuroleptikadosis, die in der einschlägigen Weltliteratur zu finden war, verwendete DENZEL (22) 1967 bei einem 27-jährigen Patienten mit einer hebephrenen Schizophrenie. Dieser Patient wurde mit verschiedenen Phenothiazinderivaten inklusive 2400 mg Chlorpromazin und 400 mg Fluphenazin therapiert. Keines dieser Präparate zeigte irgendeine signifikante Wirkung. Der Autor machte dann nochmal einen Versuch mit Fluphenazin, das ihm als eines jener Präparate erschien, das die geringsten toxischen Wirkungen zeigte. Man begann mit einer Dosis von 240 mg/die und steigerte diese innerhalb von 4 Monaten auf 1500 mg. Das Verhalten des Patienten besserte sich, doch das Unglaubliche an diesem Fall ist, daß das weder die internistisch-neurologische Untersuchung noch die Labordaten einen auffälligen Befund bezüglich Nebenwirkungen erbrachte.

Und dies, obwohl diese Dosis, wenn man annimmt, daß Fluphenazin eine 20 bis 40 mal stärkere Potenz als Chlorpromazin hat (MILLAR, 50), einer Chlorpromazindosis von 30 000 bis 60 000 mg tgl. entspricht, Nach Einführen der Butyrophenonderivate in die antipsychotische Therapie wurden chronische, therapierefraktäre Schizophrenen auch mit Haloperidoldosen behandelt, die weit über der Standarddosis von 2- 6 mg (BENKERT, HIPPIUS 7) liegen. So kamen sowohl GERLE (29), der 1960 34 chronische Schizophrenen mit Haldoldosen bis 20 mg tgl. therapierte, als auch ACOSTA und ELIAS (1), die 1967 9 Patienten mit durchschnittlich 30 mg/die behandelten, zu sehr guten Ergebnissen, nachdem alle diese Patienten auf vorhergehende Therapiemaßnahmen nicht ansprachen. DANIK und GOVERDHAM (16) mußten bei 120 vorwiegend chronischen, bisher therapieresistenten Schizophrenen die Dosis auf 15 mg/die erhöhen, um gute Erfolge zu erzielen. SIMPSON (70) erreichte erst bei Dosen um 40mg/die eine gute Remissionsquote.

Tab.II: Zusammenstellung von Arbeiten, die sehr hohe Dosen bei akuten Schizophrenen und akuten Erregungszuständen psychotischer Patienten verwendeten.

Studie	Untersuchungsart und Dauer	Patienten	Präparat	Ratings	Wirkung	unerwünschte Wirkungen
OLLEN-DORFF (52)	offen, 5 Wochen	87 akut Schizophrenie	CPZ bis 2100mg/die	Klin.psychiat. Untersuchung I= erholt II= gut geb. III=leicht IV=minimal V=unverändert VI= Suizid	I=24 Patienten II= 34 " III= 25 " IV= 2 " V = 1 " VI= 1 "	EPS bei etwa 50 %; häufig Schläfrigkeit
BASTIE et al (6)	offen, 4 Wochen	insgesamt 50 Pat., davon 19 akut Schizophrenie	Haloperidol	Haloperid-klin.psychiat. I= sehr gut II= gut III= mäßig IV= ungebessert	von den 19 akuten Schizophrenen I= 5 Pat. II= 10 Pat. III= 3 Pat. IV= 1 Pat.	deutliche EPS bei 12 der 19 Patienten.
OLDHAM (51)	offen, 3-17 Tage	124 akut erregte Psychotiker, davon 41 Schizophren.	Haloperidol 80mg tgl.	Haloperid-ärztl.Untersuchung ohne best.rating I= Erregungszustand beherrscht II= teilweise beherrscht III= nicht beherrscht	von den 41 Schizophrenen I= 78 % II= 17 % III= 5 %	EPS wurden mit Antiparkinsonmittel beherrscht, bei 11 % Hypotonie, jeweils dosisabhängig.
RIFKIN (63)	offen, 2-9 Monate	7 akute, therapieresistente Schizophren.	FPH 300-1000 mg tgl.	FPH 300-klin.psychiat.	5 Pat. zeigten gute bis ausgezeichnete Ergebnisse, 1 zweifelhaft geb. 1 verschlechtert	als häufigste NW leicht Sedierung und Lethargie

SHOPSIN, KLINE (68)	offen, 37 Wochen	37 akut er- krankte, amb. Pat., darunter 26 Schizophhr.	Haloperi- dol 15 - 80 mg tgl.	global rating -4 bis +4 score(wesentl. verschlechtert bis wesentl. gebessert)	durchschnittl. bei 6 Pat.EPS, Wirksamkeit davon Akathisie, bei den 26 sonst keinerlei Schizophrenen NW. = 2,75 score d. h. zwischen leicht u. gut gebessert
SANGIO- VANNI (65)	offen	40 akut er- regte Psycho- tiker	Haloperi- dol 10- 60 mg i.m.	klin.psychiat. I= wesentl. Besserung II= mäßige B. III= minimale B.	bei 35 % mäßige Lethargie, bei 12 % Parkinson- syndrom, passagere Hypotonie
QUITKIN (61)	offen, 4 Wochen	10 akut er- krankte psy- chotische Patienten	FPH bis 1200 mg/ die	klin.psychiat. 5 Pat. zeigten bis ausge- zeichnete Er- gebnisse, 1 un- verändert, 4 verschlechter- ten sich	glg. Sedierung, sonst keine NW.

CPZ = Chlorpromazin ;
EPS = extrapyramidale Symptome;
FPH = Fluphenazin ;
NW = Nebenwirkung;

Aus Tabelle II ist klar zu ersehen, daß gerade bei akuten Schizophrenen bzw. akuten Erregungszuständen von Psychotikern sehr hohe Neuroleptikadosen gute bis hervorragende Therapieerfolge erzielen, ohne eigentlich ausgeprägte dosisabhängige unerwünschte Wirkungen hervorzurufen.

So fällt in der Studie von OLLENDORFF (52) auf, daß hohe Dosen Chlorpromazin gerade bei akuten Schüben im Vergleich zur Therapie chronischer Erkrankungen eine wesentlich bessere Wirksamkeit erreichen (siehe Fig. 1).

chron. (n=56)

akut (n=87)

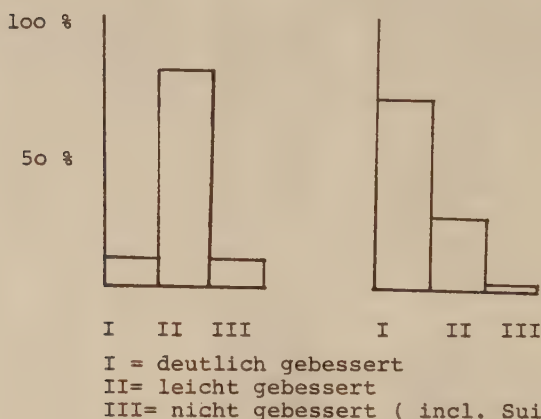


Fig. 1: Wirkungsvergleich hoher Dosen Chlorpromazin (bis 2100 mg/die) bei chronischen und akuten Schizophrenen.

Nach BASTIE et al (6) ist Haloperidol das wirksamste und am schnellsten wirkende Neuroleptikum bei der Beherrschung akuter Psychosen, bei denen Erregung und delirante Aktivität vorherrschen. Trotz des relativ häufigen Auftretens extrapyramidalen Symptome sieht der Autor darin keinen Grund, die Dosis zu reduzieren. Als Warnsignal einer möglichen Überdosierung erschienen den Autoren lediglich das Auftreten einer Schlaflosigkeit oder Anorexie, ohne einer gleichzeitigen Besserung des psychiatrischen Zustandsbildes. Diese beiden Symptome wurden von allen 50 Patienten nur zweimal beobachtet, sodaß BASTIE dem Präparat auch in dieser hohen Dosis eine bemerkenswert gute Toleranz zuschreibt. Auch in der offenen Studie von OLDHAM (51) aus dem Jahre 1971 wird deutlich, daß der Hauptvorteil einer hohen Dosierung in der schnellen und wirksamen Beherrschung akuter psychotischer Erregungszustände liegt, ohne daß dabei gefährliche Nebenwirkungen auftreten. Man sieht weiterhin, daß eine Dosiserhöhung nicht mit einer Wirksamkeitsverminderung gleichzusetzen ist, wie dies CRANE (15) 1967 schilderte und daß sogar die Möglichkeit einer größeren Wirksamkeit hoher Dosen besteht. Ebenfalls einen eindeutigen Vorteil einer hohen Halo-

peridoldosis beschreibt PALEOLOGUE (54) in seiner Arbeit, worin von 47 Patienten mit akuten Psychosen 35 eine völlige Remission nach einer Dosis von 25 mg/die erlebten, und sich mehr als 90 % soweit besserten, daß sie entlassen werden konnten. Eine ähnliche Untersuchung machten TOWLER und WICKS (72) 1967, die 59 chronische Schizophrene mit akuter Verschlechterung mit Haldoldosen bis 32 mg behandelten und bei 45 Patienten eine Besserung beobachteten, nachdem sie sich der vorhergehenden routinemäßigen Behandlung gegenüber refraktär zeigten. Die unerwünschten Wirkungen waren hauptsächlich extrapyramidalen Art und traten bei etwa 1/3 der Patienten auf, waren jedoch im allgemeinen durch Dosisveränderung oder Antiparkinsonmittel gut zu beherrschen.

RIFKIN kommt in seiner Studie (63) zu dem Ergebnis, daß akute schizophrene Patienten, die auf die herkömmliche Therapie nicht ansprechen, gut auf sehr hohe Dosen Fluphenazin reagieren. Dosen bis 1000 mg täglich wurden von den insgesamt 10 Patienten (darunter 7 Schizophrene) sehr gut vertragen. Gelegentliche Nebenwirkungen waren leichter Tremor und Rigor, die aber nicht ernsthafter in Erscheinung traten als bei Patienten mit Fluphenazindosen von 15 - 20 mg/die. Als häufigste Nebenwirkungen waren leichte Se-

dierung und Lethargie anzutreffen. Dies stimmt mit der französischen Studie überein, die feststellt, daß bei herkömmlicher Dosierung die auffälligsten Nebenwirkungen extrapyramidaler Art sind, während bei hoher Dosierung Müdigkeit als häufigste unerwünschte Wirkung in Erscheinung tritt. (FOUKS, 27).

In der Studie von SHOPSIN und KLINE (68) handelt es sich um Patienten, die gewöhnlich schon 5 bis 10 Jahre lang krank waren, aber jetzt akut erkrankten. Das Auftreten extrapyramidaler Symptome bei 6 Patienten ist nach Meinung der Verfasser nicht dosisabhängig, womit sie den Ergebnissen anderer Autoren (SIMPSON, 70) widersprechen. Die Autoren meinen, daß eine Erhaltungstherapie mit relativ hohen Dosen Haloperidol gefahrlos und effektiv über einen langen Zeitraum durchgeführt werden kann.

In der 1973 veröffentlichten offenen Studie von SANGIOVANNI (65) erhielten die Patienten zu Beginn eine intramuskuläre Injektion von 10 - 30 mg Haloperidol je nach Alter, Gewicht und Schweregrad der Symptomatik. Dosis und Frequenz der folgenden Injektionen wurden auf der Basis der klinischen Besserung festgesetzt. Die Tagesgesamtdosis schwankte zwischen 10 und 60 mg. Innerhalb von 72 Stunden kam es bei 90 % der Patienten zu einer mäßigen bis deutlichen Besserung. Von 18 initial mit

20 - 30 mg parenteral behandelten Patienten zeigten 11 eine mäßige bis deutliche Besserung innerhalb von 24 Stunden. Zu den selten auftretenden Nebenwirkungen zählten extrapyramidale Symptome, Lethargie und bei einem Patienten eine passagere Hypotension. Die Ergebnisse lassen ebenso wie die Untersuchungen von OLDHAM (51) den Schluß zu, daß Haloperidol i.m. in Dosen bis zu 60 mg sicher und wirksam ist und von akut erregten psychotischen Patienten gut vertragen wird.

Zu den wenigen Autoren, die einer hochdosierten Therapie keinen positiven Effekt zuschreiben, gehört QUITKIN (61), der hochdosierte Fluphenazin mit einer eigenen Chlorpromazin-Standardtherapie vergleicht, und zu dem Ergebnis kommt, daß hohe Dosen Fluphenazin weder schneller Remissionen bewirken, noch den Prozentsatz von Patienten erhöhen, die eine wesentliche Besserung zeigen. Beide Therapiemethoden wurden gut vertragen; so trat eine starke Sedierung nur gelegentlich als Nebenwirkung der Fluphenazintherapie auf.

Zu einem ähnlichen Resultat kam SHOPSIN (69) 1977, als er in einer offenen Studie 16 akut erkrankte Schizophrene mit Pimozide in einer Dosis von 60 mg/die behandelte. Pimozide (Orap^R) ist ein Diphenylbutylpiperidin-Derivat und chemisch den Butyrophenonen struk-

turverwandt und wird routinemäßig in einer Erhaltungsdosis von 2-6 mg/die appliziert (7). Pimozide war in dieser hohen Dosis stark wirksam und wurde noch dazu sehr gut toleriert; es traten nur sehr wenige unerwünschte Wirkungen wie Sedierung und Hypotonie auf, während Gedankenzerfall und abweichendes Verhalten signifikant unter Kontrolle gebracht werden konnten.

KUSHNER (42) therapierte in einer Untersuchung 22 akut erkrankte Psychotiker, vorwiegend Schizophrene, mit individuellen Fluphenazin - (bis 60 mg tgl.) und Trifluopromazindosen (bis 800 mg), die jeweils weit über der Standarddosis liegen. 6 Patienten wurden wieder gesund, 7 waren wesentlich gebessert und 6 leicht gebessert. Extrapyramidale Symptome traten bei 11 Patienten auf, konnten aber durch die gleichzeitige Gabe eines Antiparkinsonmittels sicher beherrscht werden. Die Befunde seiner Untersuchung zeigen, daß in der Behandlung schizophrener Patienten sowohl Fluphenazin, als auch Trifluopromazin gefahrlos und effektiv in flexiblen, individuellen Dosen, die die herkömmlichen weit übersteigen, angewendet werden kann.

Tab. III: Studien, in denen hohe und niedrige (bzw. Standard-) Dosierung bei psychotischen Patienten miteinander verglichen werden.

Studie	Untersuchungs- art und Dauer	Patienten	Präparat und Dosis	Ratings	Wirkung	unerwünschte Wirkungen
PRIEN (5/)	Doppelblind; 24 Wochen	838 chron. Schizophr. in 7 ver- schiedenen Kliniken	CPZ a)HD=2000mg b)SD= 300mg jeweils täglich c)Placebo d)Routine- therapie	DRI,IMPS,HD ist allen ratings nach signifikant wirksamer als SD u. die beiden übrigen Methoden bei jünge- ren (<40Jhr.) und kürzer hospitali- sierten (<10Jhr.) Pat.	bei HD signi- fikant größere Anzahl erster NW; sowohl EPS, als auch andere.	
CLARK (13)	Doppelblind; 12 Wochen Placebo 24 Wochen Untersuchungs- periode	71 chron. stat. Schi- zophrene	CPZ a)HD= 600mg b)SD= 150mg/ bis 300mg/ die c)Placebo	CGI,BPRS,HD ist wirkungsvoll IMPS, aller bei Pat., die noch keine 10 Jhr. in stat. Behandlung stehen;länger hospi- talisierte sprechen auf die SD besser an.	EPS häufiger bei der HD-Gruppe	
PRIEN, COLE (58)	Doppelblind; 24 Wochen	324 chron. stat.Schi- zophrene aus 6 versch. Kliniken	TFP a)HD= 80mg b)SD= 15mg täglich c)Placebo	CGI,BPRS, beide Dosen waren IMPS, signifikant wirkungs- signifikant mehr NOSIE, voller als Placebo, DRI doch zwischen HD und SD wurde in der Wirk- Parkinsonsyndrome, samkeit keinerlei nische Reaktionen Unterschied beobach- als SD und Placebo tet	HD produzierte signifikant mehr Parkinsonsyndrome, Akathasie u. dysto- nische Reaktionen als SD und Placebo	
WIJSEN- BEEK (74)	Doppelblind; 6 Wochen	26 Schizo- phrene mit akut psyc- hotischer paranoider Symptomatik	TFP a)HD=600mg (n=15) b)SD=60mg; pro Tag (n=11)	PPDI, BPRS, IMPS	kein Unterschied zwischen beiden Grup- pen in der Besserung des Befindens	kein Unterschied im Auftreten von NW

BROTMAN
(10)

Doppelblind; 2 Wochen Placebo, 24 Wochen Unter- suchungsperiode	80 chron. stat. Schizophrenie	Butaperazin; a) HD $\approx$ 60mg b) SD = 15mg bis 30mg täglich c) Placebo	BPRS, NOSIE	HD ist effektiver als SD oder Placebo, doch statistisch nicht signifikant auf	EPS traten am häufigsten und ausgeprägtesten in der HD-Gruppe auf
--	-------------------------------------	---	----------------	---	---

CPZ = Chlorpromazin; HD = Hohe Dosis; SD = Standarddosis; NW = Nebenwirkungen; EPS = extrapyramidale Symptome; TFP = Trifluoperazin; DRI = Discharge-Readiness Inventory (32); IMPS = Inpatient Multidimensional Psychiatric Scale (45); BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale (53); NOSIE = Nurses' Observation Scale for Inpatient Evaluation (34); CGI = Clinical Global Improvement; PPDI = Patient Personal Data Inventory (74); OBR = Oklahoma Behavior Rating Scale (11).

Tab.IV: Vergleich zwischen hohen und herkömmlichen Fluphenazinosen

Studie	Untersuchungs- art und Dauer	Patienten	Präparat u. Dosis	Ratings	Wirkung	unerwünschte Wirkungen
ITIL (36)	Doppelblind; crossover 10 Wochen Placebo 22 Wochen Untersuchung	22 neuroleptika- resistente chron. stat. Schizophrenie	FPH-HCL a) HD=800mg b) SD= 30mg täglich	CGI, BPRS, NOSIE	HD signifikant wirkungsvoller	EPS verminderten sich nach der hohen Dosis, nahmen aber nach Dosisre- duzierung wieder zu; andere NW häufiger in der HD-Gruppe.
POLVAN (56)	Einfachblind; 48 Wochen	34 neuroleptika- resistente chron. stat. Schizophrenie	FPH-HCL a) HD=1200mg b) SD= 60mg	CGI, BPRS, NOSIE	HD wirkungsvoller als SD	EPS konnten durch Dosis- erhöhung vermindert werden.
DE BUCK (18)	Einfachblind;	42 "	FPH-HCL a) HD=800mg b) SD= 20mg	CGI, BPRS, NOSIE	HD signifikant wirkungsvoller	EPS und andere NW häufiger und ernster in der HD- Gruppe
QUITKIN (60)	Doppelblind; 6 Wochen	31 nicht- chron. neuroleptika- resistent. (n=18) stat. Schizophrenie (n=13)	FPH-HCL a) HD=1200mg (n=18) b) SD= 30mg (n=13)	IMPS, CGI	HD: 22% "geb." 78% "nicht" SD: 69% "geb." 31% "nicht" Diese Differenz ist statistisch signifikant	dosisabhängig v.a. Akinesie, sonst keine ernsten NW

FPH-HCL = Fluphenazin-Hydrochlorid ; geb.= gebessert

zu Tab. IV:

HEINEMANN (31)	Doppelblind; 8 Wochen Placebo, insgesamt 5 Monate Untersuchung	19 chron. Schizophren.	FPH-HCL a) HD=60mg b) SD=17mg c) Placebo	BPRS, MIP	HD signifikant, NW: keine wirkungsvoller als SD und Placebo, sowohl bei BPRS, als auch MIP
ITIL (37)	Doppelblind; zunächst in Periode I 12 bzw. 18 Wochen Placebo, dann 9 Monate Untersuchung in 3 Perioden aufgeteilt	20 chron. Schizophren.	FPH-HCL a) SD I = 18 Wochen Placebo II = 2,5-10mg III = 20mg IV = 60mg jeweils tgl., b) HD I = 12 Wochen Placebo II = 10-40mg III = 60mg IV = 60mg	BPRS	II: allg. Besserung der Symptome in beiden Gruppen III: SD effektiver bei einigen Symptomen als HD, bei anderen umgekehrt, aber nie signifikant IV: HD in vielen Krankheitszeichen signifikant wirkungsvoller als SD

Tab.V: Vergleich zwischen hohen und herkömmlichen Haloperidoldosen

ANDERSON (2)	Doppelblind; 24 Pat.mit akuter Psychose(Schizophrenie u. Manie)	Haloperidol i.m. a)HD=33mg b)SD=13mg durchschnittliche Dosis in jeweils 3 Stunden	BPRS	innerhalb 3 Std. besserten sich 11 Pat. u. innerhalb 72 Std.weltweit. Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen	ebenfalls kein Unterschied im Auftreten von Nebenwirkungen
ERICKSEN (24)	Doppelblind; 3 Wochen	40 dekompen- sierte Schizophrenie a)HD=60mg i.m. 5 Tage lang, dann Reduzierung auf 15 mg oral b)SD= 15 mg per os tgl.	BPRS	keine besseren klinischen Effekte durch HD im Vergleich zu SD	keine Angaben

In den Tabellen III bis V wurden Arbeiten zusammengestellt, die die Wirksamkeit hoher und niedriger Dosen eines Medikamentes in der antipsychotischen Therapie miteinander vergleichen. Wenn man alle Studien zusammen betrachtet, fällt zwar ein gewisser Vorteil zugunsten der hohen Dosis auf, doch ist dies sicherlich nicht als signifikant zu bewerten, da auch Arbeiten angegeben wurden, aus denen das Gegenteil resultiert. Bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen kommt es in den meisten Arbeiten zu einem deutlichen Ansteigen unerwünschter Wirkungen bei der Verwendung hoher Dosen, doch es wurden andererseits auch Arbeiten gefunden, die eine paradoxe Wirkung - d.h. häufiger Nebenwirkungen bei niedrigen Dosen vergleichend zu hohen - beschrieben. So betrachtet kann auch wieder keine eindeutige Beurteilung vorgenommen werden.

Als eine der repräsentativsten Untersuchungen ist sicherlich die von PRIEN (57) zu betrachten, in der insgesamt 838 chronische Schizophrenie in sieben verschiedenen Kliniken bewertet wurden. In jeder Klinik wurden etwa 120 Patienten ausgewählt, die folgende Kriterien erfüllen mußten :

- a) Diagnose einer Schizophrenie
- b) Alter zwischen 19 und 55 Jahren
- c) Dauerhospitalisierung von mindestens 2 Jahren
- d) Ausschluß einer organisch bedingten cerebralen Erkrankung

Die Patienten wurden nach dem Zufälligkeitsprinzip in vier Behandlungsgruppen eingeteilt:

- 1) Hohe Dosis - 2000 mg Chlorpromazin täglich
- 2) Standarddosis - 300 mg
- 3) Placebo
- 4) klinikeigene Routinetherapie

Die Ergebnisse wurden nach verschiedenen Bewertungsskalen aufgegliedert. Unabhängig von Alter und Hospitalisierungsdauer kam es z. B. nach CGI zu folgenden Ergebnissen (siehe Fig. 2)

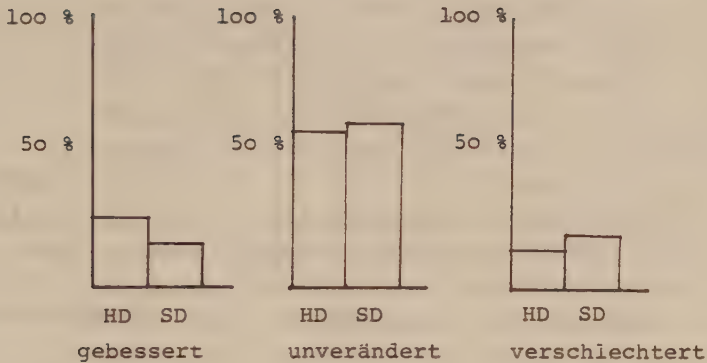


Fig.2:

Graphische Darstellung des Wirkungsvergleichs zwischen hoher Dosis (HD; n= 191) und Standarddosis (SD; n= 188) nach CGI. Aus der Figur ist zu ersehen, daß sich beide Dosen in ihrem Wirkungsprofil kaum voneinander unterscheiden.

Ein eindrucksvolles Ergebnis zugunsten der HD-Patienten zeigt die weitere Aufgliederung der Patientenkollektive in zwei Gruppen:

- I) Alter < 40 Jhr. Hospitalisierungsdauer < 10 Jhr.
 - II) Alter > 40 Jhr. Hospitalisierungsdauer > 10 Jhr.
- siehe Fig. 3.:



Fig.3:

Darstellung des Wirkungsvergleichs zweier verschiedener Dosen in Abhängigkeit von Alter und Hospitalisierungsdauer nach PRIEN (57).

I = Alter <40, Hospitalisierungsdauer <10 Jhr.

II = Alter >40, Hospitalisierungsdauer >10 Jhr.

HD = hohe Dosis, bei I n = 53, bei II n = 78 Pat.

SD = Standarddosis, bei I n = 46, bei II n = 77 Pat.

Die HD-Gruppe zeigte bei den jüngeren Patienten, die noch keine 10 Jahre in Behandlung sind, eine signifikante Verbesserung des Krankheitsbildes gegenüber den drei anderen Therapie- methoden. Bei der Gruppe II war die hochdosierte Therapie weniger effektiv als jene mit SD oder Placebo.

Von den insgesamt 21 spezifischen Symptomen, der zusätzlich in dieser Studie verwendeten rating scales DRI, IMPS und NOSIE zeigte sich die HD-Gruppe bei 18 Symptomen signifikant wirksamer gegenüber SD und Placebo, im Vergleich zur Routinetherapie war die HD-Gruppe bei 9 Symptomen signifikant effektiver.

Bei keinem einzigen Symptom war die hochdosierte Therapie weniger wirkungsvoll als die anderen Behandlungen. Bezüglich der unerwünschten Wirkungen hatte die HD-Gruppe den höchsten Prozentsatz an Patienten zu verzeichnen, und zwar traten bei 61 % dieser Patienten extrapyramidale Symptome auf, gefolgt von der Placebo-Gruppe mit 41 %, der SD-Gruppe mit 34 % und der Routinegruppe mit 15 %. Kardiovaskuläre Störungen wie Synkopen und Hypotensionen kamen bei 26 % der HD-, 9 % der SD- und 8 % der Placebopatienten vor.

Zusammenfassend kommt PRIEN zu dem Ergebnis, daß eine hochdosierte CPZ-Therapie bei jungen Patienten, die noch nicht länger als 10 Jahre in stationärer Behandlung sind, signifikant wirkungsvoller ist als eine Therapie mit herkömmlichen Dosen.

Demgegenüber scheinen hohe Dosen bei älteren Patienten keinen Vorteil über niedrige Dosen zu haben. Nachteilig zeigt sich eine hohe Dosis durch häufigeres Vorkommen leichter bis

ernster Nebenwirkungen, unabhängig von Alter und Hospitalisierungsdauer. Doch die Tatsache, daß bei 45 % der jungen Patienten, die sich klinisch besserten, keine ernststen unerwünschten Wirkungen auftraten, läßt darauf schließen, daß hohe Dosen sowohl risikoarm und klinisch wirkungsvoll sein können. Ähnliche Ergebnisse erzielte CLARK (13), der aber keine allzu hohen Dosen verwendete.

In einer weiteren Untersuchung von PRIEN und COLE (58), die 325 chronisch Schizophrenen mit verschiedenen Dosen Trifluoperazin therapierten, besserten sich Kranke, die bisher weniger als 10 Jahre in ärztlicher Behandlung standen, nach hohen Dosen signifikant deutlicher als nach Standard Dosen. Ein signifikant häufigeres Auftreten von Parkinson-Syndromen, Akathisie und dystonischen Reaktionen war nach hohen Dosen zu verzeichnen. Diese EPS kamen wiederum in der Mehrzahl bei Langzeitpatienten vor.

ITIL (36), POLVAN (56) und DE BUCK (18) erzielten in ihren - voneinander unabhängig durchgeführten Fluphenazin-Untersuchungen - in etwa dieselben Ergebnisse, die besagen, daß hohe Dosen dieses Präparates bei nicht-chronischen Schizophrenen effektiver sind, als die herkömmliche Standarddosis. Auffällig sind die Beobachtungen von POLVAN und ITIL bezüglich unerwünschter Wirkungen, deren Frequenz

sich mit Erhöhung der Dosis verminderte und nach Dosisreduzierung wieder zunahm. Im Gegensatz hierzu steht die Studie von QUITKIN (60), der in einer Dosiserhöhung keinen Vorteil gegenüber einer mittleren Dosierung sieht.

In einer weiteren Arbeit über 20 chronische Schizophrene verglich ITIL (37) 1971 den Einfluß niedriger Dosen Fluphenazin (2,5 - 10 mg/Tag) mit einer hohen Dosis von 40 mg auf bestimmte schizophrene Symptome. So besserten sich nach Verabreichung der niedrigen Menge vor allem die depressive Stimmung, die emotionale Zurückgezogenheit, die effektive Verflachung und die Antriebsminderung. Produktive Symptome wie Schuldgefühl und Größenerlebnis konnten erst mit der hohen Dosis beherrscht werden.

HEINEMANN (31) beobachtete 1970 an 19 chronischen Schizophrenen, daß hohe Dosen Fluphenazin-Hydrochlorid (60 mg) eine wesentlichere Besserung des Befindens hervorriefen als niedrige Dosen von 7,5 mg, wobei letztere zudem noch mehr EPS produzierten.

In den wenigen vorgefundenen Doppelblindstudien über die vergleichende Anwendung hoher und herkömmlicher Dosen bei akuten, bzw. dekompenzierten Psychotikern ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Effizienz dieser Mengen (WIJSENBECK, 74 ; ANDERSON, 2 ; ERICKSEN, 24).

Tab. V : Arbeiten, in denen hohe und niedrige Dosen von Depot-Präparaten verglichen werden.

DENCKER (21)	Doppelblind; 12 Wochen	12 Schizo- phrene	FPH-Enanthat a) SD= 12,5 mg HD=250,0 mg jeweils wöchentlich	CPRS	Wirkung insgesamt nach HD deutlich besser als nach SD, aber statis- tisch nur bei einem Symptom signifikant	NW: EPS u. auch allgemein uner- wünschte Wir- kungen in beiden Gruppen etwa gleich häufig.
McCLELLAND (48)	Doppelblind; 6 Monate	50 chron. Schizophr.	FPH-Dekanoat a) SD = 12,5 mg b) HD = 250,0 mg pro Woche	BPRS WWBS	in beiden ratings kein Unterschied zwischen den ver- schiedenen Do- sierungsgruppen signifikant.	EPS kamen etwas häufiger in der HD-Gruppe vor, aber nicht signifikant.

FPH = Fluphenazin ; CPRS ≠ Comprehensive Psychopathology Rating Scale (55) ; WWBS = Wing
 Ward Behavior Scale (76) ;

In der McCLELLAND - Studie (48) besserten sich zwar die Patienten beider Gruppen, doch die statistische Analyse ergab keine Überlegenheit der hohen Dosen im direkten Vergleich mit der um das 20-fache niedrigeren Standarddosis.

DENCKER (21) konnte hingegen eine deutliche Besserung des Befindens nach hohen wöchentlichen FPH-Enanthat-Dosen gegenüber einer viel niedrigeren nachweisen, doch es ergab sich für dieses unterschiedliche Verhalten keine statistische Signifikanz. In einer anderen Arbeit testete derselbe Autor (21) sehr hohe Dosen dieses Präparates (250 - 1250 mg/Woche) auf Wirksamkeit und Sicherheit bei 119 akut psychotischen Patienten, und eruierte dabei in knapp 80 % der Fälle gute bis sehr gute Resultate. Extrapiramidale Symptome traten hierbei bei etwa 90 % der Patienten auf, waren aber meistens nicht sehr schwerwiegend. Im Gegensatz hierzu steht ein Einzelbeispiel von KLINE (41), der einen 32-jährigen therapieresistenten Schizophrenen mit einer täglichen intramuskulären, maximalen Fluphenazin-Enanthat-Dosis von 125 mg erfolgreich behandelte. Diese Dosis entspricht etwa der 60-fachen Menge der herkömmlichen Standarddosis. Mittels einer gleichzeitig durchgeführten Antiparkinsontherapie kam es zu keiner Zeit zum Auftreten irgendwelcher unerwünschter Wirkungen.

3.7. Quantitative EEG-Veränderungen nach hoher
bzw. niedriger Dosis

In zwei Arbeiten von HEINEMANN (31) und ITIL (37) wurde der Einfluß verschiedener Dosen Fluphenazin-Hydrochlorid auf das EEG genauer untersucht. Insgesamt wurden in diesen beiden Studien 39 chronische Schizophrene zusammengefasst und in jeweils zwei Gruppen aufgeteilt, wovon die eine mit einer hohen Dosis von etwa 60 mg FPH-HCL täglich und die andere mit der Standarddosis von etwa 7,5mg behandelt wurden. Im EEG zeigte sich übereinstimmend bei beiden Autoren nach der hochdosierten Therapie ein Ansteigen der α - Aktivität und eine Redzierung der schnellen β - Aktivität. In der SD-Gruppe kam es zu dem genau umgekehrten Ergebnis. HEINEMANN folgerte daraus, daß hohe Dosen bei der Behandlung einer Schizophrenie im EEG zwar stärkere Veränderungen hervorrufen und klinisch eine wesentlichere Besserung des Verhaltens herbeiführen als die herkömmlichen Dosen, die zudem noch mehr extrapyramidalmotorische Störungen verursachen.

3.8.1. Tab.VI: Nach der Effizienz aufgelegte Zusammenstellung von Doppelblindstudien,
die hohe Neuroleptika-Dosen mit niedrigen Dosen vergleichen.

a) bei chronischen Patienten

HD signifikant wirkungsvoller als SD	HD wirkungsvoller als SD, aber nicht signifikant	Kein Unterschied zwischen HD und SD	HD in der Wirkung schlechter als SD
PRIEN, 1968 (57); nur bei Patienten 40 Jhr. und 10 Jhr.Klinikaufenthalt; CPZ; n= 99	CLARK, 1970 (12) : nur bei Pat. unter 10 Jhr. Klinikaufenthalt; CPZ; n = 71	PRIEN, 1968 (57); wenn Pat. 40 Jhr. und länger als 10 Jhr. in der Klinik sind. n = 155	
ITIL, 1970 (36) : FPH-HCL; n= 22	POLVAN, 1968 (56) : FPH; n = 34	CLARK, 1970 (12); wenn Pat. 10 Jhr. stationär.	keine
HEINEMANN, 1970 (31) : FPH-HCL; n= 19	BROTMAN, 1969 (10) : Butaperazin ; n = 80	MCCLELLAND, 1976 (48); FPH-Dekanoat; n= 50	
ITIL, 1971 (37) : FPH-HCL; n= 20	DENCKER, 1978 (21) : FPH-Enanthat; n = 12		
DE BUCK, 1972 (18) : FPH-HCL; n= 42			

3.8.2. b) bei akuten bzw. dekompensierten Patienten

keine	keine	WIJSENBECK, 1974 (74); TFP; n = 26	QUITKIN, 1975 (60); FPH; n = 31
		ANDERSON, 1976 (2); Haldol; n = 24	
		ERICKSEN, 1977 (24); Haldol; n = 40	

3.9.

Tab. VII: Zusammenstellung der kontrollierten Studien, in denen unerwünschte Wirkungen in Abhängigkeit von der Dosis (sowohl EPS, als auch andere NW) auftreten

<u>NW häufiger nach HD als nach SD</u>	<u>Kein Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens</u>	<u>NW häufiger nach SD als nach HD</u>
PRIEN, 1968 (57) ;	WIJSENBECK, 1974 (74) ;	ITIL, 1970 (37) ;
CLARK, 1970 (12) ;	ANDERSON, 1976 (2) ;	POLVAN, 1968 (56) ;
BISHOP, 1964 (8) ;		
MENDELSON, 1960 (49) ;		
SCHIELE, 1959 (66) ;		
PRIEN, 1969 (58) ;		
BROTMAN, 1969 (10) ;		
DE BUCK, 1972 (18) ;		
QUITKIN, 1975 (60) ;		

4. Diskussion

4.1. Methode

Wie schon mehrmals erwähnt, muß berücksichtigt werden, daß die Resultate der zu Grunde liegenden Studien unter sehr verschiedenartigen Bedingungen entstanden sind. Es sind kaum Arbeiten gefunden worden, die unterschiedlich dosierte Untersuchungsgruppen mit ein- und derselben Ratingmethode psychometrisch erfaßt haben. Ist dies auch einmal der Fall gewesen, so ist auch da zu bedenken, daß Patientenmerkmale, Krankenhausumgebung und Rater nie übereinstimmen. So ist z. B. die Beurteilung einer leichten bis deutlichen Besserung (Global Rating) besonders dem subjektiven Ermessen des Raters ausgesetzt. Diese Tatsache muß auch bei den anderen, zur Anwendung gekommenen Beurteilungsbögen in Betracht gezogen werden.

4.2. Ergebnisse

Aus den in dieser Arbeit erhaltenen Ergebnissen ist keine eindeutige Schlußfolgerung zugunsten einer hohen oder einer niedrigen Dosis bei der Behandlung von Psychosen zu ziehen. Zu widersprüchlich sind die einzelnen Studien in ihren Aussagen. Man kann aber nach

zusammenfassender Betrachtung der zur Verfügung stehenden Literatur den Schluß ziehen, daß eine adäquate individuelle Dosierung einen optimalen Therapieerfolg in der Behandlung von Psychosen verspricht. Damit ist eine der jeweiligen individuellen Symptomatik angepaßte Dosierung gemeint, die zu einem optimalen therapeutischen Effekt führt.

Zur Beherrschung ihrer Symptomatik benötigen schizophrene Patienten höchst unterschiedliche Dosierungen der neuroleptischen Medikation. Deshalb wird ein starres Dosierungsschema in vielen Fällen nicht zum erwünschten Erfolg führen, da bei vielen Personen die Reaktion auf Medikamente verschieden ist. REIDENBERG sagte 1974, daß normale Dosen bei manchen Patienten einerseits extreme Toxizitätsreaktionen, andererseits eine unzureichende Reaktion auslösen oder ganz wirkungslos bleiben können (62). Er führt diese individuellen Unterschiede der Medikamentenansprechbarkeit auf Unterschiede im Metabolismus, in der Exkretion oder in anderen Verarbeitungsprozessen der Substanz im Körper zurück. Die medikamentöse Therapie soll derart individualisiert werden, daß das Risiko einer unzureichenden Reaktion minimiert, die Möglichkeit eines komplikationslosen Therapieerfolgs hingegen maximiert wird. Die Empfehlung von Neuroleptika-Standarddosen mag für viele Psychotiker sinnvoll sein, doch dürften diese Dosierungs-

vorschriften eher konservativ sein und häufig nicht den Bedürfnissen der einzelnen Patienten entsprechen.

So wurde beispielsweise Chlorpromazin, das man ja höchstens bis zu 1000 mg/die applizieren soll, von vielen Prüfern in viel höheren Dosen (2000 - 3000 mg) mit Erfolg angewendet (SOLYOM 71; MENDELSON, 49 ; JACOBY, 38; SCHIELE, 66; PRIEN, 57; OLLENDORFF, 52; KLINE, 40; ROSATI, 64;). Andere Prüfer fanden, daß einige Patienten mit hohen Dosen Fluphenazin-Hydrochlorid bis zu 1200 mg/die brauchen (RIFKIN, 63; POLVAN, 56).

Ebenso stellte FALENI (25) fest, daß Fluphenazindosen bis zu 800 mg täglich bei therapieresistenten oder stationären Langzeitpatienten weit wirksamer waren als normal hohe, ohne dabei Nebenwirkungen zu erzeugen.

Gerade die Nebenwirkungen einer antipsychotischen Therapie sind es, die viele Therapeuten von der Anwendung hoher Dosen zurückschrecken lassen und die davor warnen (DE BUCK, 18; BROTMAN, 10; PRIEN, 58; CLARK, 14; PRIEN, 57; BISHOP, 9). Aber gleichzeitig ist festzustellen, daß in fast allen Studien die Prüfer beobachten konnten, daß Nebenwirkungen, falls sie auftraten, durch die Anwendung von Antiparkinsonmitteln oder Dosisreduzierung leicht beherrscht wurden. Es sind aber paradoxerweise auch Fälle beschrieben worden, bei

denen das Auftreten extrapyramidal-motorischer Symptome durch hohe Dosen vermindert werden konnte (ITIL,36; POLVAN,56; HOLLISTER, 33).GARDOS und COLE (28) berichteten 1973 von übereinstimmenden Befunden im Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika: therapieresistente Schizophrene, sowie Schizophrene unter 40 Jahren mit einer Klinikverweildauer von unter 10 Jahren sprechen oft gut auf hohe oder sehr hohe Neuroleptika-Gaben an. Niedrigere Dosen sollten für apathische oder depressive Schizophrene mit nicht-florider Symptomatik vorgesehen werden (PRIEN,57; CLARK,12; ITIL,37).

Akut gestörte psychotische Patienten, die rasche symptomatische Erleichterung brauchen, sollten ebenfalls nach einem individuellen Dosierungsprinzip behandelt werden. Der Erfolg einer raschen Ruhigstellung mit parenteral applizierbarem Neuroleptikum, vor allem Haloperidol, in einem breiten Dosisbereich wird durch zahlreiche klinische Berichte dokumentiert (ANDERSON,2; DANIK and GOVERDHAM,16; KETAI,40; MAN und CHEN,46; OLDHAM and BOTT,51; SANGIOVANNI,65;). In den meisten dieser Studien wurde festgestellt, daß das akute, explosive psychotische Verhalten und die Verstimmung rasch und sicher beherrscht wurden.

4.3. Zusammenfassende Beurteilung

Aus vorliegender Arbeit kann ersehen werden, daß hohe Dosen neuroleptischer Medikamente bisher vor allem bei akut erregten psychotischen Patienten und chronisch schizophrenen Patienten verabreicht wurden, wobei in Einzelfallstudien einerseits eine rasche und sichere Ruhigstellung, besonders bei akut erregten Patienten, andererseits Therapieerfolge bei langjährigen sogenannten therapieresistenten Kranken mittels sehr hoher Dosen dokumentiert wurden (DONLON,23; JACOBY,38; DENZEL,22; GERLE,29; ACOSTA,1). Zu demselben Resultat kamen auch die Autoren, die in offenen Studien die Wirksamkeit hoher Dosen bei einem größeren Kollektiv von Kranken untersuchten und die zum Teil feststellten, daß Nebenwirkungen vermindert und geringer ausgeprägt auftraten, was besonders die EPS-Störungen betrifft (ITIL,37; POLVAN, 56). Ebenfalls effektiver im Vergleich zu üblichen Dosen erscheinen hohe Dosen in zahlreichen kontrollierten Studien, besonders bei der Untersuchung und Behandlung chronisch schizophrener Patienten (MENDELSON, 49; PRIEN, 57; CLARK,13). Diese Ergebnisse werden aber nicht von allen Autoren bestätigt. So kamen einige zum Teil offene, zum Teil kontrollierte Studien zu dem Ergebnis, daß sehr hohe Neuroleptika-Dosen bezüglich ihrer Wirkung - besonders auf akut psychotische Patienten -

keinen Unterschied im Vergleich zur Standarddosis zeigten (CLARK,12; WIJSEN-BEEK,74; ERICKSEN,24; MCCLELLAND,48; ANDERSON,2) und daß darüberhinaus Nebenwirkungen, vor allem extrapyramidal-motorische Störungen, im höheren Dosisbereich gehäuft auftreten (CLARK,12; PRIEN,57).

4.4. Schlußfolgerung

Für die Anwendung hoher Dosen bei akut Erkrankten spräche, daß die Behandlungsdauer möglicherweise doch kürzer und die Behandlung insgesamt sicherer ist, so die soziale Rehabilitation vereinfacht wird, eine scheinbare Therapieresistenz und EPS-Störungen weniger gehäuft auftreten. Frühzeitiges Ansprechen durch hohe Dosen ermöglicht einerseits eine niedrig dosierte Erhaltungstherapie und vielleicht sogar die Beendigung der Behandlung mit dem Neuroleptikum, und andererseits die rasche Zuführung des Patienten zu akzessorischen psychotherapeutischen Maßnahmen.

Für die Anwendung niedriger Dosen spräche eine mögliche Bestätigung der Befunde, daß Behandlungserfolge bei akut Erkrankten durch hohe Dosen weder schneller noch qualitativ besser im Vergleich zu üblichen Standarddosen zu sichern sind. Man hätte

dann das Risiko sedierender und kardio-
vaskulärer Nebenwirkungen nicht in Kauf
zu nehmen. Zudem besteht immer noch die
Gefahr der Spätdyskinesie bei neuro-
leptisch behandelten Patienten. Die Theo-
rie, daß hier die Gesamtdosis der verab-
reichten Medikamente mitentscheidend ist,
ist noch nicht eindeutig widerlegt.
Wenn man nun die gesamten durchgesehenen
Arbeiten zusammenfassend betrachtet, kommt
man zu dem Schluß, daß die Behandlung
psychotischer Patienten mit Neuroleptika
nicht in ein starres Dosierungsschema
paßt; denn zu unterschiedlich sind die
Reaktionen der Erkrankten auf antipsycho-
tische Medikamente. Ausschlaggebend für
die Menge eines Neuroleptikums sollte die
klinische Situation sein, die eine adäquate
und individuelle Dosierung zum Erreichen
des optimalen therapeutischen Effekts er-
fordert.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit dem Problem der Wirksamkeit unterschiedlicher Dosierung von Neuroleptika bei Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis.

Um diese Frage zu beantworten, wurden sämtliche, sich mit diesem Thema befassenden Arbeiten der uns zugänglichen Literatur unter diesen Gesichtspunkten geprüft und ausgewertet.

Bei der Behandlung von chronisch schizophrenen Patienten zeigten sich in der Mehrzahl der kontrollierten Studien höhere Dosierungen im Sinne unserer Definition signifikant wirksamer als niedrige Dosierungen. Dagegen war in den entsprechenden Doppelblindstudien an akut erkrankten oder exazerbierten Patienten ein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen höherer und niedriger Dosierung nicht nachweisbar. Allerdings wurden an akut schizophrenen Patienten nur wenige Untersuchungen mit dieser Problemstellung durchgeführt. Die überwiegende Mehrzahl der offenen, nicht kontrollierten Studien an akuten Patienten sprechen jedoch eindeutig für eine besonders gute therapeutische Wirkung von hohen Dosierungen.

Die Intensität und die Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen ist unter hoher Dosierung ausgeprägter. Bemerkenswert ist jedoch, daß trotz z. T. extrem hoher Do-

sierungen Neuroleptika relativ gut verträglich bleiben.

Hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen auf das EPS scheint eher eine umgekehrte Beziehung zwischen Dosierung und Wirkung zu bestehen. Von der Mehrzahl der Untersucher wird betont, daß diese unerwünschte neuroleptische Wirkung durch Anticholinergika gut beeinflußbar war.

Die unterschiedlichen therapeutischen Ergebnisse in einer Reihe von vergleichbaren Studien könnten u. a. auch darin ihre Ursache haben, daß bei gegebener Dosierung große interindividuelle Unterschiede von Plasmaspiegeln bei Neuroleptika resultieren. Wir sind auf Grund der von uns durchgeführten Untersuchung der Meinung, daß bei chronischen schizophrenen, therapieresistenten Patienten ein zeitlich begrenzter Behandlungsversuch mit einer "hohen neuroleptischen Dosierung" vorgenommen werden sollte. Bei akut aufgetretenen oder exazerbierten schizophrenen Erkrankungen liegen zur Entscheidung über die Frage, ob eine hohe oder niedrige Dosierung erfolgreich ist, noch keine ausreichenden Untersuchungsergebnisse vor. Allerdings sprechen die bisherigen Ergebnisse am ehesten dafür, daß hohe Dosierungen therapeutisch nicht günstiger wirken als niedrige Dosierungen. Vorerst scheint es am sinnvollsten, die Dosierung von Neuroleptika im Rahmen der allgemeinen Dosierungsempfehlungen den individuellen Erfordernissen,

die z. B. durch den Grad der Ängstlichkeit, Erregtheit, Suizidalität, Fremdgefährlichkeit gegeben sind, anzupassen. Da sich die einzelnen Studien durch Unterschiedlichkeit von Patientenkollektiven, Untersuchern, sowie diagnostischen Auswahlkriterien und durch verschiedene Dokumentationsmethoden zum Teil erheblich unterscheiden, ist eine gemeinsame und zusammenfassende, auf diesen Studien basierende Aussage nur sehr bedingt möglich.

Um exaktere Dosierungsempfehlungen in der Neuroleptikabehandlung von psychotisch erkrankten Patienten geben zu können, sind unserer Meinung nach weitere kontrollierte Studien mit einem größeren Patientengut wünschenswert.

Literaturverzeichnis
=====

- 1 Acosta, H. T., Elias, L.V.:
A Clinical Trial of Haloperidol in Thirty
Schizophrenic Patients. Rev.Gharma, 24,
16-33, 1967.
- 2 Anderson, W.H., Kuehnle, J.C., Catanzano,
D. M.: Rapid Treatment of Acute Psychosis.
Am.J.Psychiat. 133, 1075-1078, 1976.
- 3 Appleton, W.:
Massive Doses of Chlorpromazine. Arch.
gen.Psychiat. 9, 76-82, 1963.
- 4 Ayd, F.J.:
Comparative Trial of Low Dose Haloperidol
and Fluphenazine in Office Patients. Dis.
Nerv.Syst. 33, 192-195, 1972.
- 5 Ayd, F.J.:
Large Doses of Chlorpromazine in the
Treatment of Psychiatric Patients. Dis.
Nerv.Syst. 16, 146-149, 1955.
- 6 Bastie, Y., Bleandonu, G.:
Cure d'Haloperidol à Fortes Doses. L'Ouest
Médical 7, 485-488, 1967.
- 7 Benkert, O., Hippus, H.:
Psychiatrische Pharmakotherapie. Berlin:
Springer-Verlag 1976.

- 8 Bishop, M.P., Gallant, D.M., Nesselhof, W., Sprehe, D.J.: A Controlled Evaluation of Butaperazine in Chronic Schizophrenic Patients. *Dis. Nerv. Syst.* 25, 674-683, 1964.
- 9 Bishop, M.P., Gallant, D.M., Heath, R.G.: The Tulane Test Battery: Simple Psychologic Measures for Use with Chronic Schizophrenic Patients. *Dis. nerv. Syst.* 22, 26-32, 1961.
- 10 Brotman, R.K., Muzekari, L.H., Shankeen, P.M.: Buaperazine in Chronic Schizophrenic Patients: a Double-Blind Study. *Curr. ther. Res.* 11, 5-8, 1969.
- 11 Clark, M.L., Ray, T.S., Paredes, A. et al.; Chlorpromazine in Chronic Schizophrenic Women: I. Experimental Design and Effects at Maximum Point of Treatment. *Psychopharmacologia* 2, 107-136, 1961.
- 12 Clark, M.L., Ramsey, H.R., Ragland, R.E., Rahhal, D.K., Serafetinides, E.A., Costiloe, J.P.: Chlorpromazine in Chronic Schizophrenia: Behavioral Dose-Response Relationships. *Psychopharmacologia* 18, 260-270, 1970.
- 13 Clark, M.L., Ramsey, H.R., Rahhal, D.K.: Chlorpromazine in Chronic Schizophrenia: The Effect of Age and Hospitalization on Behavioral Dose-Response Relationships. *Arch. gen. Psychiat.* 27, 479-483, 1972.

- 14 Clark, M.L., Paredes, A., Costiloe, J.P.,
Fulkerson, F.G., Wood, F.: Evaluation of
Two Dose Levels of Loxapine Succinate
in Chronic Schizophrenia. Dis. nerv. Syst.
38, 7-10, 1977.
- 15 Crane, G.E.:
A Review of Clinical Literature on
Haloperidol. Intern. J. Neuropsychiat.
3 (Suppl. 1), 110-123, 1967.
- 16 Danik, J.J., Goverdham, M.B.:
Haloperidol in the Treatment of 120
Psychotic Patients. Presented at the
International Symposium on Haloperidol
and Triperidol, Milan, 1962.
- 17 Davis, J.M.:
Dose Equivalences of the Antipsychotic
Drugs. J. Psychiatr. Res. 11, 65-69, 1974.
- 18 De Buck, R.P.:
The Relative Safety and Efficacy of
High and Low Dose Administration of
Fluphenazine HCL to Psychotic Patients.
Presented at C.J.N.P. Congress, Copen-
hagen 1972. Zitiert nach Gardos, G. et al.:
The Importance of Dosage in Antipsychotic
Drug Administration - a Review of Dose-
Response Studies. Psychopharmacologia 29,
221-230, 1973.

- 19 Degkwitz, R.:
Leitfaden der Psychopharmakologie. Stuttgart:
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1967.
- 20c Delay, J. Deniker, P.:
38 Cas de Psychoses Traités par la Cure
Prolongée et Continuée de 4568 R.P. Ann.
Méd - Psychol. 110, 364, 1952.
- 21 Dencker, S. J.:
The Safety of High-Dose Depot Fluphenazin-
Therapy. Zitiert nach: Ayd, F. J. jr.: Depot
Fluphenazines: Twelve Years of Experience.
S. 100-110, 1978. Waverly Press, Inc. Baltimore,
USA.
- 22 Denzel, H. A.:
High-Dose Fluphenazine without Apparent
Toxicity (Letter). Am. J. Psychiat. 123 ,
1303-1304, 1967,
- 23 Donlon, P. T.:
High Dosage Neuroleptic Therapy. Int.
Pharmacopsychiat. 11, 235-245, 1976.
- 24 Ericksen, S. E. et al.:
Haloperidol Dose, Plasma Level and Response.
World Congress Psych. 1977.
- 25 Faleni, R. A.:
The Use of High Doses of Fluphenazine in the
Treatment of Psychotic Patients. Psychosomatics,
XI, 496-499, 1970.

- 26 Farina, A., David, A., Guskin, S.:
A Scale for Measuring Minimal Social
Behavior. J. Consult. Psychol. 21, 265-268, 1957.
- 27 Fouks, L.:
Originalité et Spécificité de la Fluphenazine.
Excerpta Medica Int. Congr. Ser. Proc. Int.
Congr. Neuropsychopharmacol 129, 1152-1155, 1966.
- 28 Gardos, G. et al.:
The Importance of Dosage in Antipsychotic
Drug Administration - a Review of Dose-
Response Studies. Psychopharmacologia 29,
221-230, 1973.
- 29 Gerle, B.:
Clinical Trials of R 1625. Acta Neurol.
Psychiatr. Belg. 60, 70-76, 1960.
- 30 Haase, H.J.:
Therapie mit Psychopharmaka und anderen
psychotropen Medikamenten. Schattauer -
Verlag, Stuttgart, 1972.
- 31 Heinemann, L.G., Itil, T.M.:
Quantitative EEG Changes During High and
Low Dosage Fluphenazine Hydrochloride
Treatment. Int. Pharmacopsychiat. 4, 43-52,
1970.
- 32 Hogarty, G.E.:
Discharge Readiness: The Components of a
Carework Judgement. Social Carework 47,
165-171, 1966.

- 33 Hollister, L.E.:
Treatment of Chronic Schizophrenia with
Butyphenones. In: Di Mascio, A., Shader, R.I.
eds., Butyphenones in Psychiatry. New York,
Raven Press, 57-69, 1972.
- 34 Honigfeld, G., Klett, C.J.:
The Nurses' Observation Scale for Inpatient
Evaluation (NOSIE): A New Scale for
Measuring Improvement in Chronic Schizophrenia.
J. Clin. Psychol. 21, 65-71, 1965.
- 35 Itil, T.M., Keskiner, A.:
Missouri Institute of Psychiatry. Psychopatholo-
gical and Psychosomatic Rating Scales. Psychiat.
Res. Found. of Missouri, Publ. No. 12, St. Louis, 1966.
- 36 Itil, T.M., Keskiner, A., Heinemann, L., Hand, T.,
Gannon, P., Hsu, W.:
Treatment of Resistant Schizophrenics with
Extreme High Dosage Fluphenazine Hydrochloride.
Psychosomatics 11, 456-463, 1970.
- 37 Itil, T.M., Saletu, B., Hsua, W., et al.:
Clinical and quantitative EEG Changes at
Different Dosage Levels of Fluphenazine
Treatment. Acta. Psychiatr. Scand. 47, 440-451,
1971.
- 38 Jacoby, M.G.:
High Dosage Chlorpromazine Therapy After
Previous Agranulocytosis. Am. J. Psych.
114, 1040, 1958.

- 39 Jacoby, M.G.:
Treatment with High Dosage Triflupromazine.
Am.J.Psychiat. 116, 555-556, 1959.
- 40 Ketai, R.:
Psychotropic Drugs in the Management of
Psychiatric Emergencies. Postgrad.Med.J.
58, 87-93, 1975.
- 41 Kline, N.S.:
Greater than Recommended Drug Doses-
Some Effects. Am.J.Psych. 126, 141, 1970.
- 42 Kushner, Th.:
Short - Term Treatment of Psychosis with
Individualized Doses of Fluphenazine and
of Triflupromazine. Dis.Nerv.Syst. 27.
197-201, 1966.
- 43 Laborit, H., Huguenard, P.:
L'hibernation Artificielle par Moyens
Pharmacodynamiques et Psysiques. Presse
méd 59, 1329, 1951.
- 44 Lorr, M., O'Connor, J.P., Stafford, J.W.:
The Psychotic Reaction Profile. J.Clin.
Psychol. 16, 241-245, 1960.

- 45 Lorr, M., Klett, C.J.:
Inpatient Multidimensional Psychiatric
Scale (Manual). Palo Alto, Calif.:
Consulting Psychologists Press, 1966.
Zitiert nach : Prien, R.F., Levine, J.,
Cole, J.O.: High Dose Trifluoperazine
Therapy in Chronic Schizophrenia. Am.
J. Psych. 126, 305-313, 1969.
- 46 Man, P.L., Chen, C.H.:
Rapid Tranquilization of Acutely Psychotic
Patients with Intramuscular Haloperidol
and Chlorpromazine. Psychosomatics 14,
59-63, 1973.
- 47 Martens, S.:
Evaluation of Clinical Change in Schizophrenia.
In R.G. Heath (Ed.) Serological Fractions in
Schizophrenia. New York: Harper & Row, 191-202,
1963.
- 48 Mc Clelland, H., Forquharson, R.G., Leyburn, P.,
Furness, J.A., Schiff, A., A.:
Very High Dose Fluphenazine Decanoate. Arch.
gen. Psychiat. 33, 1435-1439, 1976.
- 49 Mendelsohn, R.M., Penman, A.S., Schiele, B.C.:
Massive Chlorpromazine Therapy: The Nature
of Behavioral Changes. Psychiat. Quart 33,
55-76, 1959.
- 50 Millar, J.:
Trial of Fluphenazine in Schizophrenia. Brit.
J. Psychiat. 109, 428-432, 1963.

- 51 Oldham,A.J.,Bott,M.:
The Management of Excitement in a General
Hospital Psychiatric Ward by High Dosage
Haloperidol. Acta Psychiatr.Scand.47,
369-376,1971.
- 52 Ollendorff,R.H.V.:
High Dosage Chlorpromazine Therapy in Acute
and Chronic Schizophrenia.Am.J.Psych. 116,
729-736,1960
- 53 Overall,J.E.,Gorham,D.R.:
The Brief Psychiatric Rating Scale.Psychol.
Res. 10,799-812,1962.
- 54 Paleologue,A.et al.:
Study of the Action of Haloperidol in
Psychoses. A One-Year Experience of 85
Completed Treatments. International Symposium
on Haloperidol and Triperidol,Milan,Nov.18,
1962.
- 55 Perris,C.,Schalling,D.,Sedvall,G. et al.:
Comprehensive Psychiatric Rating Scale.
In press.Aus Ayd,F.J.jr.:Depot Fluphenazines:
Twelve Years of Experience. Waverly Press,
Inc. Baltimore,USA,1978.
- 56 Polvan,N. et al.:
High and very High Dose Fluphenazine in the
Treatment of Chronic Psychosis. Aus: The
Present Status of Psychotropic Drugs. Carletti,
A., Bové,F.J..Excerpta Medica,495-497,1969.

- 57 Prien, R.F., Cole, J.O.:
 High Dose Chlorpromazine Therapy in Chronic
 Schizophrenia. Arch.gen.Psychiat. 18, 482-
 495, 1968.
- 58 Prien, R.F., Levine, J., Cole, J.O.:
 High Dose Trifluoperazine Therpy in Chronic
 Schizophrenia. Am.J.Psych. 126, 305-313, 1969.
- 59 Prien, R.F. et al.:
 Indications for High Dose Chlorpromazine
 Therapy in Chronic Schizophrenia. Dis.nerv.Syst.
 31, 739-745, 1970.
- 60 Quitkin, F., Rifkin, A., Klein, D.F.:
 Very High Dosage vs Standard Dosage Fluphena-
 zine in Schizophrenia. Arch.gen.Psychiat.
 32, 1276-1281, 1975.
- 61 Quitkin, F., Rifkin, A., Kaplan, J.H., Klein, D.F.:
 Treatment of Acute Schizophrenia with Ultra-
 High-Dose Fluphenazine. A Failure at
 Shortening Time on a Crisis-Intervention Unit.
 Compreh. psychiat. 16, 279-283, 1975.
- 62 Reidenberg, M.M.:
 Foreword, Symposium on Individualization of
 Drug Therapy. Med.Clinics of North America
 53, 905-906, 1974.

- 63 Rifkin,A.,Quitkin,F.,Corillo,C.,Klein,D.
F.,Oaks,E.:
Very High Dosage Fluphenazine for
Nonchronic Treatment-Refractory Patients.
Arch.gen.Psychiat. 25,398-403,1971.
- 64 Rosati,D.:
Prolonged High Dosage Ataractic Medication
in Chronic Schizophrenia. Brit.J.Psychiat.
110, 61-63,1964.
- 65 Sangiovanni,F.,Taylor,M.A. et al.:
Rapid Control of Psychotic Excitement
States with Intramuscular Haloperidol.
Am.J.Psych. 130, 1166-1156,1973.
- 66 Schiele,B.C.,Mendelsohn,R.M.,Penman,A.
S., Schofield,W.:
Comparison of Low and High Dosage
Procedures in Chlorpromazine Therapy.
Psychiat.Quart. 33, 252-259,1959.
- 67 Schulte,W.,Tölle,R.:
Psychiatrie. Berlin: Springer-Verlag 1975.
- 68 Shopsin,B.A.,Kline,N.:
High-Dosage Treatment with Haloperidol
in a Psychiatric Outpatient Population.
From: Haloperidol in Present-Day Psychiatry.
A. Symposium,New York City,Nov.3,1973.

- 69 Shopsisin,B.A.,Selzer,G.:
High-Dose Pimozide in Acutely III, Newly
Admitted Schizophrenic Inpatients. Curr.
ther.Res. 21, 755,1977.
- 70 Simposon,G.M. et al.:
A Controlled Study of Haloperidol in
Chronic Schizophrenia. Curr.ther.Res.
9,407-412,1967.
- 71 Solyom,L.:
High Dosage Chlorpromazine Treatment in
Chronic Schizophrenic Patients. Can.
Psychiat.Ass.J.5, (4), 230-234, 1960.
- 72 Towler,M.L.,Wicks,P.H.:
Treatment of Acute Exacerbations in Chronic
Schizophrenic Patients. Inter.J. Neuro-
psychiatry 3 (1),63-67,1967.
- 73 Welsh,G.S.,Dahlstrom,W.G.:
Basic Readings on the MMPI in Psychology and
Medicine.University of Minnesota Press,
Minneapolis,1956. Zitiert nach: Mendelsohn,
R.M.,Penman,A.S.,Schiele,B.C.:Massive Chlor-
promazine Therapy: The Nature of Behavioral
Changes. Psychiat. Quart.33,55-76,1959.
- 74 Wijsenbeek,H.,Steiner,M.,Goldberg,S.C.:
Trifluoperazine: a Comparison Between Regular
and High Doses. Psychopharmacologia 36,
147-150.1974

- 75 Wing, J.K.:
 A Simple and Reliable Subclassification
 of Chronic Schizophrenia. J. Ment.Sci.
 107, 862-875, 1961.
- 76 Wittenborn, J.R.:
 A New Procedure for Evaluating Mental
 Hospital Patients. J.Consult.Psychol.
 14, 500-501, 1950.

L e b e n s l a u f

Name: Wendelin Trs

Geburtstag: 20.10.1951

Geburtsort: Riedlhütte/Bayer. Wald

Eltern: Glasgraveur Franz Trs und
Ehefrau Maria, geb. Fischnaller

Staatsangehörigkeit: deutsch

Religion: röm. kath.

Familienstand: Seit Juni 1978 verheiratet mit
Frau Elisabeth, geb. Wandtner;
1 Sohn

Schulbildung: 1958 - 1962 Volksschule Riedl-
hütte
1962 - 1971 Neusprachliches
Gymnasium Zwiesel
mit Abitur im Juni
1971

Studium: 1971 - 1978 Universität München
Mai 1978 Ärztliche Prüfung

Assistenz-Zeit: September 1978 bis auf weiteres
Innere Abteilung Kreiskranken-
haus Simbach/Inn.

